

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-71659

(P2002-71659A)

(43) 公開日 平成14年3月12日 (2002.3.12)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
G 0 1 N 30/88		G 0 1 N 30/88	C
30/26		30/26	A

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2000-262730(P2000-262730)

(22) 出願日 平成12年8月31日 (2000.8.31)

(71) 出願人 000003182

株式会社トクヤマ

山口県徳山市御影町1番1号

(72) 発明者 平野 直樹

山口県徳山市御影町1番1号 株式会社ト

クヤマ内

(72) 発明者 西條 昌子

山口県徳山市御影町1番1号 株式会社ト

クヤマ内

(54) 【発明の名称】 四級アンモニウム塩の分析方法

(57) 【要約】

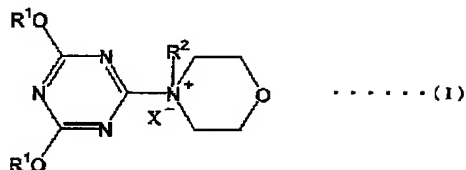
【課題】 四級アンモニウム塩を分析するに際し、その分解を抑え、簡便に分析できる方法を提供する。

【解決手段】 4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド等の四級アンモニウム塩を液体クロマトグラフィーにより分析する方法において、その移動相に1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム等のアルカンスルホン酸塩を含有させる。

【特許請求の範囲】

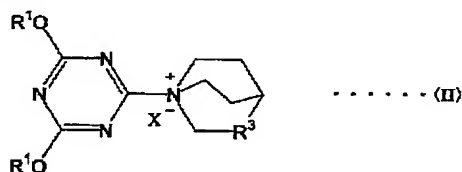
【請求項1】 下記一般式（I）、

【化1】



（式中、R¹は炭素数1～4のアルキル基又は炭素数6～8のアリール基であり、R²は炭素数1～4のアルキル基であり、Xはハロゲン原子である）または下記一般式（II）

【化2】



（式中、R¹は炭素数1～4のアルキル基又は炭素数6～8のアリール基であり、-R²-で示される基は、-C(=O)-基、-CH₂-基、または-CH(OH)-基であり、Xはハロゲン原子である）で示される四級アンモニウム塩を液体クロマトグラフィーによって分離、分析する方法において、液体クロマトグラフィーの移動相として、アルカンスルホン酸塩、アレーンスルホン酸塩またはアルキル硫酸塩を含有させた移動相を用いて当該四級アンモニウム塩を分離することを特徴とする前記分析方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アミド化合物及びエステル化合物を製造する際に縮合剤として好適に使用できる四級アンモニウム塩の分析方法に関する。

【0002】

【従来の技術】通常、四級アンモニウム塩の分析方法としては、液体クロマトグラフィーによる方法や¹H-核磁気共鳴スペクトルの測定による方法等がある。

【0003】ところが、後出の一般式（I）または（II）で示される四級アンモニウム塩を、通常用いられる液体クロマトグラフィーによる分析方法、例えば、移動相にメタノールと水との混合溶液やアセトニトリルと水との混合溶液を使用した液体クロマトグラフィーにより分析すると、該四級アンモニウム塩が反応性を有して不安定であるため、分析中に該四級アンモニウム塩の分解が起こり、分解物のピークしか検出できなかった。また、¹H-核磁気共鳴スペクトルの測定による分析方法では操作が煩雑である上に、反応中の分析が難しいという問題がある。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明は、後出一般式（I）または（II）で示される四級アンモニウム塩の簡便で、しかも安定的な分析方法を提供することを目的とする。

【0005】

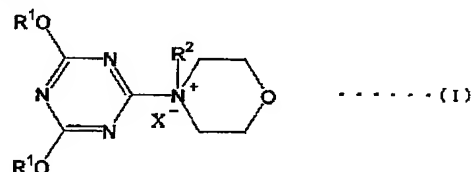
【発明を解決するための手段】本発明者らは、かかる課題を解決すべく鋭意検討を行った。その結果、これら四級アンモニウム塩を液体クロマトグラフィーにて分離、分析する方法において、液体クロマトグラフィーの移動相として、アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩またはアルキル硫酸塩を含有させた移動相を用いることで、該四級アンモニウム塩を分解させることなく安定して分離できることを見出し本発明を完成させるに至った。

【0006】即ち、本発明は、下記一般式（I）、

【0007】

【化3】

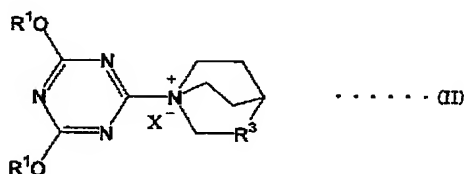
20



【0008】（式中、R¹は炭素数1～4のアルキル基又は炭素数6～8のアリール基であり、R²は炭素数1～4のアルキル基であり、Xはハロゲン原子である）または下記一般式（II）

【0009】

30



【0010】（式中、R¹は炭素数1～4のアルキル基又は炭素数6～8のアリール基であり、-R²-で示される基は、-C(=O)-基、-CH₂-基、または-CH(OH)-基であり、Xはハロゲン原子である）で示される四級アンモニウム塩を液体クロマトグラフィーによって分離、分析する方法において、液体クロマトグラフィーの移動相として、アルカンスルホン酸塩、アレーンスルホン酸塩またはアルキル硫酸塩を含有させた移動相を用いて当該四級アンモニウム塩を分離することを特徴とする前記分析方法である。

【0011】通常、アルカンスルホン酸塩等は、塩基性物質を液体クロマトグラフィーで分析する際に、分離を向上させるために用いられるが、本発明においては、分析対象である四級アンモニウム塩を安定化させることに

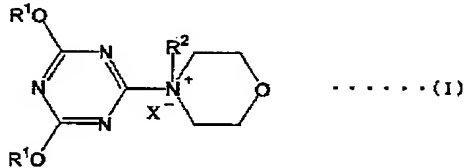
より、分析中での分解を抑え、その分析を可能にしていると考えられる。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明における分析対象となる四級アンモニウム塩は、下記一般式(I)、

【0013】

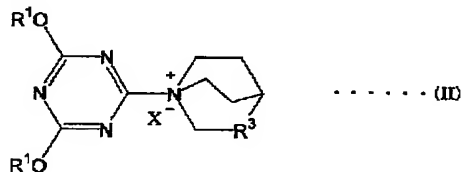
【化5】



【0014】(式中、R¹は炭素数1~4のアルキル基又は炭素数6~8のアリール基であり、R²は炭素数1~4のアルキル基であり、Xはハロゲン原子である)または下記一般式(II)

【0015】

【化6】



【0016】{式中、R¹は炭素数1~4のアルキル基又は炭素数6~8のアリール基であり、-R³-で示される基は、-C(=O)-基、-CH₂-基、または-CH(OH)-基であり、Xはハロゲン原子である}で示される化合物である。

【0017】前記一般式(I)または(II)中のR¹は、炭素数1~4のアルキル基又は炭素数6~8のアリール基であり、前記一般式(I)中のR²は、炭素数1~4のアルキル基である。R¹、R²における炭素数1~4のアルキル基としてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基等を挙げる事ができ、R¹における炭素数6~8のアリール基としてはフェニル基、トリル基、キシリル基等を挙げる事ができる。これらの中でも、特に四級アンモニウム塩の合成が容易という意味において、アルキル基としてはメチル基、エチル基が、アリール基としてはフェニル基が好適に採用される。

【0018】また、前記一般式(II)中の-R³-で示される基は、-C(=O)-基、-CH₂-基、または-CH(OH)-基で示される二価の基である。これらの基の中でも、四級アンモニウム塩の吸湿性が低いという観点から、-CH(OH)-基が好適である。

【0019】また、前記一般式(I)または(II)中のXは、ハロゲン原子を示し、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等を挙げる事ができる。こ

れらの中でも、特に四級アンモニウム塩の合成が容易という意味において、塩素が好適に採用される。

【0020】本発明の分析対象となる前記一般式(I)で示される四級アンモニウム塩を具体的に例示すると、

4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジプロポキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジプロポキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-イソブチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-イソブチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジプロポキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-イソブチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-イソブチルモルホリニウムクロライド等を挙げる事ができる。

【0021】これらの中でも特に、合成が容易でしかも縮合剤として使用したときに高い縮合収率が期待できるため、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジプロポキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリア

ジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジプロポキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムクロライド、4-(4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムクロライド等が特に好適に採用される。

【0022】また、前記一般式(II)で示される四級アンモニウム塩を具体的に例示すると、1-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジブプロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジブプロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジブプロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジイソブプロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジイソブプロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジイソブプロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジブトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジブトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジブトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリジニウムクロライド等を挙げる事ができる。

【0023】これらの中でも特に、合成が容易でしかも高い縮合収率が期待できるため、1-(4,6-ジメ

キシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド等が特に好適に採用される。

【0024】本発明においては、前記四級アンモニウム塩を液体クロマトグラフィーによって分離し、検出する。

【0025】液体クロマトグラフィーの移動相を構成する溶液としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、アセトン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒と水との混合溶液、特にメタノールと水との混合溶液、エタノールと水との混合溶液、アセトニトリルと水との混合溶液が好適に用いられる。本発明においては、これら溶液中にアルカンスルホン酸塩、アレーンスルホン酸塩またはアルキル硫酸塩(以下、添加塩ともいう)を含有させることが必須である。

【0026】アルカンスルホン酸塩、アレーンスルホン酸塩またはアルキル硫酸塩としては公知のものが何ら制限なく使用される。これらを具体的に例示すると、1-ブタンスルホン酸ナトリウム、1-ペンタンスルホン酸ナトリウム、1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム、1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム、1-オクタンスルホン酸ナトリウム、1-ノナンスルホン酸ナトリウム、1-デカンスルホン酸ナトリウム、1-ウンデカンスルホン酸ナトリウム、1-ドデカンスルホン酸ナトリウム等のアルカンスルホン酸塩；2-ナフタレンスルホン酸ナトリウム等のアレーンスルホン酸塩；1-ドデシル硫酸ナトリウム等のアルキル硫酸塩が挙げられる。これら添加塩の中から、分析対象となる四級アンモニウム塩の構造、性質等に応じて、良好に分離できるものが適宜選択される。

【0027】添加塩の溶液への含有方法としては、例えば、調整した有機溶媒と水との混合溶液に添加塩を添加し、均一溶液となるように攪拌して溶解させればよい。

【0028】添加塩の含有量としては、移動相中 1 mmol/l ~ 10 mmol/l、好ましくは 2 mmol/l ~ 8 mmol/l とするのがよい。

【0029】移動相の pH は、2 ~ 7.5 であるのが好ましく、pH を調節するために酢酸やリン酸等を添加してもよい。

【0030】カラムの充填剤としては、通常の液体クロマトグラフィー用の充填剤、例えばメチル基、プロピル基、ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、オクタデシル基、フェニル基、シアノプロピル基、アミノプロピル基またはジオール基等の官能基を結合した多孔質球状シリカゲルまたは多孔質破砕状シリカゲルが使用できる。分離時のカラム温度としては、通常、室温 ~ 60℃、好ましくは室温 ~ 40℃が採用される。

【0031】検出器としては通常の液体クロマトグラフィー用の検出器、例えば、紫外吸光光度計 (UV) などが使用できる。

【0032】その他の液体クロマトグラフィーの操作方法、条件は、従来公知の方法に準じて行えばよい。

【0033】

【実施例】以下、実施例を掲げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に制限されるものではない。

【0034】製造例 1

500 ml の四つ口フラスコに 2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン 21.95 g (0.125 mol)、酢酸エチル 250 ml、及び水 6.75 g (0.375 mol) をを加え、5 ~ 10℃で 10 分間攪拌した。次に、4-メチルモルホリン 13.25 g (0.131 mol) を添加し、5 ~ 10℃で 6 時間反応させた。析出した結晶を吸引濾過し、酢酸エチル 100 ml で洗浄した後、室温で 16 時間減圧乾燥し、前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩として 4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライドの白色固体 32.62 g を得た。なお、該白色固体中の水分量は 0.6 質量%であり、収率は 93.8%であった。

【0035】実施例 1

製造例 1 で得られた 4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライドを、下記の分析条件で液体クロマトグラフィーにより分析したところ、リテンションタイム 3.6 分に目的のピークを検出した。その純度 (水以外の成分のピーク面積に占める上記四級アンモニウム塩のピーク面積の割合) は面積%で 99.8%であった。

分析条件

カラム: LiChrospher 100 RP-18 (5 μm)

内径 4.6 mm 長さ 150 mm、

カラム温度: 35℃、

検出: UV 210 nm、

移動相: メタノール/水混合溶液 (40/60 容量%、5 mmol/l 1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム含有、pH 6.6)、

流速: 1 ml/分、

注入量: 2 μl、

試料濃度: 5 mg/ml

実施例 2

実施例 1 で分析したものと同一 4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライドを、下記の分析条件で液体クロマトグラフィーにより分析したところ、リテンションタイム 10.2 分に目的のピークを検出した。その純度 (水以外の成分のピーク面積に占める上記四級アンモニウム塩のピーク面積の割合) は面積%で 99.8%であった。

分析条件

カラム: LiChrospher 100 RP-18 (5 μm)

内径 4.6 mm 長さ 150 mm、

カラム温度: 35℃、

検出: UV 210 nm、

移動相: メタノール/水混合溶液 (60/40 容量%、5 mmol/l 1-ドデシル硫酸ナトリウム含有、pH 7.0)、

流速: 1 ml/分、

注入量: 2 μl、

試料濃度: 5 mg/ml

製造例 2

500 ml の四つ口フラスコに 2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン 17.55 g (0.05 mol)、テトラヒドロフラン 500 ml をを加え、室温下、10 分間攪拌した。次に、3-キヌクリジノール 12.72 g (0.02 mol) を添加し、室温下、1 時間反応させた。析出した結晶を吸引濾過し、テトラヒドロフラン 100 ml で洗浄した後、室温で 15 時間減圧乾燥し、1-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライドの白色固体 29.45 g を得た。なお、該白色固体中の水分量は 0.5 質量%であり、収率は 96.8%であった。

【0036】実施例 3

製造例 2 で得られた 1-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライドを、下記の分析条件で液体クロマトグラフィーにより分析したところ、リテンションタイム 3.8 分に目的のピークを検出した。その純度 (水以外の成分のピーク面積に占める上記四級アンモニウム塩のピーク面積の割合) は面積%で 97.3%であった。

50 分析条件

カラム: LiChrospher 100 RP-18
(5 μ m)

内径4.6mm 長さ150mm、

カラム温度: 35℃、

検出: UV210nm、

移動相: メタノール/水混合溶液(40/60容量%、
5mmol/l 1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム含
有、pH6.6)、

流速: 1ml/分、

注入量: 2 μ l、

試料濃度: 5mg/ml

比較例1

実施例1で分析したものと同一4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチル
モルホリニウムクロライドを、下記の分析条件で液体クロ
マトグラフィーにより分析を行ったところ、リテンシ
ョンタイム1.7分と5.0分にピークを検出した。

1.7分のピークは、加水分解物の2,4-ジメトキシ
-6-ヒドロキシ-1,3,5-トリアジンであり、

5.0分のピークは、メタノールとの反応生成物の2,
4,6-トリメトキシ-1,3,5-トリアジンであ
り、目的のピークは検出できなかった。

分析条件

カラム: LiChrospher 100 RP-18
(5 μ m)

内径4.6mm 長さ150mm、

カラム温度: 35℃、

検出: UV210nm、

10 移動相: メタノール/水混合溶液(40/60容量
%)、

流速: 1ml/分、

注入量: 2 μ l、

試料濃度: 5mg/ml

【0037】

【発明の効果】本発明の四級アンモニウム塩の分析方法
によれば、四級アンモニウム塩の分解を抑え、簡便に分
離して分析することができる。

ANALYSIS METHOD FOR QUATERNARY AMMONIUM SALT

Publication number: JP2002071659 (A)

Publication date: 2002-03-12

Inventor(s): HIRANO NAOKI; SAIJO MASAKO

Applicant(s): TOKUYAMA CORP

Classification:

- **international:** **G01N30/88; G01N30/26; G01N30/00;** (IPC1-7): G01N30/88; G01N30/26

- **European:**

Application number: JP20000262730 20000831

Priority number(s): JP20000262730 20000831

Abstract of JP 2002071659 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method allowing an easy analysis of a quaternary ammonium salt while suppressing its decomposition in analyzing. **SOLUTION:** In this method of analyzing quaternary ammonium salt such as 4-(4,6-dimethoxy 1,3,5-triazine-2-yl)-4-methyl morpholium chloride by liquid chromatography, alkane sulfonate such as 1-sodium hexanesulfonate is included in the moving phase.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide